



HUZURSUZ BACAK SENDROMU OLAN HASTALARDA ENFLAMASYONUN NÖTROFİL LENFOSİT VE PLATELET LENFOSİT ORANLARININ DİĞER PARAMETRELER İLE BERABER DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüseyin DURU^{1*}, Gül DURU², İhsan ASKER³

¹Şehit Cengiz Erdur Public Hospital, Department of Internal Diseases, 23400, Elazığ, Türkiye

²Elazığ Feti Sekin City Hospital, Department of Clinical Psychology, 23300, Elazığ, Türkiye

³Şehit Cengiz Erdur Public Hospital, Department of Family Medicine, 23400, Elazığ, Türkiye

Özet: Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) bacaklarda hareket ettirme isteği ihtiyacı olan uyku bozukluğudur. HBS etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla enflamasyonun da rol oynadığını düşünülmektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) sistemik enflamasyonun göstergesi açısından kullanılabilir. Biz bu çalışmada HBS tanılı hastalarda enflamatuvar göstergeler olarak kabul edilen parametreleri ölçerek ve diğer bazı parametreler ile kıyaslayarak enflamasyonun HBS'deki rolünü belirlemeyi amaçladık. HBS tanılı 190 hasta çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı, C-reaktif protein, ürik asit ölçümleri ve Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, kalsiyum düzeyleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı. White Blood Cell-lenfosit oranı ve Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Demiri düşük olan grupta Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Ca²⁺ düşük olan grupta Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır (r=0,548). Ferritin düşük olan grupta Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda HBS tanılı hastalarda nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma ve Nötrofil-lenfosit oranında (NLO) artma olduğunu gösterdik. Çalışmamız HBS patofizyolojisinde enflamasyonun rolü olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, Ferritin, Kalsiyum, Enflamasyon, Nötrofil, Lenfosit

Evaluation of Inflation, Neutrophil Lymphocyte and Platelet Lymphocyte Ratios with Other Parameters in Patients with Remarkable Leg Syndrome


Abstract: Restless Legs Syndrome (RLS) is a sleep disorder with an irresistible need to move the legs. Although the pathogenesis of RLS has not been fully elucidated, it is thought that inflammation also plays a role. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLO) can be used as indicators of systemic inflammation. In this study, we aimed to determine the role of inflammation in RLS by measuring the parameters considered as inflammatory indicators in patients with RLS and comparing them with some other parameters. 190 patients with RLS were included in the study. Complete blood count, C-reactive protein, uric acid measurements and Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLO), ferritin, erythrocyte sedimentation rate, calcium levels were evaluated and compared. There was a statistically significant and moderate correlation between White Blood Cell-lymphocyte ratio and Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). There is a statistically significant and moderate correlation between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLO). Statistically significant and moderate correlation between Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLO) in the group with low iron There is a statistically significant and moderate correlation between Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in the group with low Ca²⁺ (r=0.548). There is a significant and moderate correlation. In our study, we showed an increase in neutrophil count, decrease in lymphocyte count and increase in Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with RLS. Our study supports the role of inflammation in the pathophysiology of RLS.


Keywords: Restless legs syndrome, Ferritin, Calcium, Inflammation, Neutrophil, Lymphocyte

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Şehit Cengiz Erdur Public Hospital, Department of Internal Diseases, 23400, Elazığ, Türkiye

E mail: huseyindurudr@gmail.com (H. DURU)

Hüseyin DURU  <https://orcid.org/0000-0002-2748-352X>

Gül DURU  <https://orcid.org/0000-0002-2190-2009>

İhsan ASKER  <https://orcid.org/0000-0002-0160-248X>

Gönderi: 24 Aralık 2022

Kabul: 22 Şubat 2023

Yayınlanma: 01 Nisan 2023

Received: December 24, 2022

Accepted: February 22, 2023

Published: April 01, 2023

Cite as: Duru H, Duru G, Asker İ. 2023. Evaluation of inflation, neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios with other parameters in patients with remarkable leg syndrome. BSJ Health Sci, 6(2): 270-273.



1. Giriş

Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) genellikle rahatsızlık veren his ve uyku bozukluğunun yanında, bacakları hareket ettirme isteği ile karakterize bir bozukluktur (Sonkaya ve Ceylan, 2019; American Academy of Sleep Medicine, 2014). Yakınlarda gece saatlerinde daha çok olup, istirahat veya hareketsizlik durumlarında ortaya çıkar, yürüme ve bacakları hareket ettirme ile kısmi veya tam olarak rahatlama sağlanır (Bayram ve Egemen, 2007; Filiz ve Çakır, 2015). Prevelansı %5-10 arasında değişmektedir (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Higuchi ve ark., 2015). Kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Hastaların %60-90'ına uyku sorunları eşlik eder ve genetik faktörler patogenezde ön planda düşünülmeyle beraber, giderek artan sayıda çalışmalar enflamasyonun da rol oynadığını kanıtlanmıştır (Ekbohm, 1945; Bayram ve Egemen, 2007; Weinstock ve ark., 2012; Filiz ve Çakır, 2015; Varım ve ark., 2016). Sistemik enflamasyonla seyreden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, HIV enfeksiyonu gibi bazı hastalıkların HBS ile komorbidite göstermeleri, enflamatuvar mekanizmaların rolünü desteklemektedir (Varım ve ark., 2016; Tak ve Şengül, 2018). Dolaşımdaki lökositler immün sistemin sistemik enflamasyona yanıtında önemli rol oynarlar. Lenfosit sayısında azalma ve nötrofil sayısında artışın enflamatuvar hastalıklarda klinik tablonun ağırlığı ile bağlantılı olduğu ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) değerinin nötrofil veya lenfosit sayısındaki değişime göre daha güvenilir bir enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (Zahorec, 2001; de Jager ve ark., 2010). Plateletlerin lökositlerle etkileşim içinde olduğu, enflamasyonu stimüle eden mediyatörlerin salınımını sağladığı gösterilmiştir (Danese ve ark., 2014). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) düzeyinin C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) düzeyleri ile pozitif ilişki içinde olduğu, monositlerin pro-enflamatuvar sitokin salınımında görev aldığı saptanmıştır (Lippi ve ark., 2009; Zhai ve ark., 2009; Yılmaz ve Kayaççek, 2018). Az sayıda çalışmada sistemik enflamatuvar hastalıklarda platelet-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-HDL oranı (MHO) değerlendirilmiş, bu değerlerin enflamatuvar gösterge olarak kullanılabilmesi ve hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Acet ve ark., 2015; Yılmaz ve Kayaççek, 2018; Jung ve ark., 2019). Bu çalışmada huzursuz bacak sendromu olan hastalar da enflamatuvar parametrelerin, demir, ferritin, kalsiyum değerleri ile beraber değerlendirilmesi ve bu süreçte NLR-PLR ve diğer parametreler ve HBS arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2. Materyal ve Yöntem

Bu çalışma Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi ve Maden Devlet Hastanesindeki 2020-2022 tarihleri arasında başvuran hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak

incelendi. Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre HBS tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. HBS tanılı 190 hasta ile tasarlandı. Bu hastaların 108 kadın ve 82 si erkekti, hastalarda yaş, cinsiyet, sigara, kalsiyum, ferritin, hemogram, ürik asit, crp, demir bakılması planlandı. Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile NLO, mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile PLO ve mutlak monosit sayısının HDL değerine bölünmesi ile MHO hesaplandı.

2.1. İstatistik Analiz

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan parametreler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan parametreler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Spearman Rho korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 51,9'dur. Cinsiyet dağılımı %56,8 kadın iken, %43,2 erkektir. Çalışmaya katılanların %21,1'i sigara kullanmaktadır, BMI ortalamaları 30,5+6,2'dir (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar parametreleri incelenmiş ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik bilgiler

	Ort \pm SS	Med (min-max)
Yaş	51,9 \pm 17,2	53(17-86)
BMI	30,5 \pm 6,2	29,6(19,8-50)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	108	56,8
Erkek	82	43,2
Sigara		
Hayır	150	78,9
Evet	40	21,1

Tablo 2. Laboratuvar parametreleri

	Ort \pm SS	Med(min-max)
WBC	7,5 \pm 1,7	7,3(3,1-13,2)
Nötrofil	4,6 \pm 4	4,1(0,7-55,2)
Lenfosit	2,3 \pm 0,8	2,2(0,5-7,2)
Hb	13,4 \pm 1,9	13,6(7,2-18,5)
Ürikasit	6,3 \pm 2	6(1,2-12,9)
Kalsiyum	9,3 \pm 0,6	9,4(6,6-10,7)
Demir	76,7 \pm 29	75(3,6-205)
Ferritin	92,4 \pm 172,4	56,3(4-2000)
Crp	1,2 \pm 2,3	0,5(0-15)
WLR	3,6 \pm 1,7	3,2(0,8-14,8)
NLR	2,4 \pm 2,2	1,8(0,2-23,9)

Spearman's rho korelasyon katsayıları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Spearman's rho korelasyon katsayıları

	r	P
WLR x NLR	0,687	<0,001
PLR x NLR	0,548	<0,001
Demir <150		
PLR x NLR	0,546	<0,001
Ca <10		
PLR x NLR	0,504	<0,001
Ferritin <100		
PLR x NLR	0,529	<0,001

4. Tartışma

Biz bu çalışmamız da, HBS tanılı hastalarda WLR ve NLR arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. PLR ve NLR arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Demiri düşük olan grupta PLR ve NLR arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Ca düşük olan grupta PLR ve NLR arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır. Ferritin düşük olan grupta PLR ve NLR arasında istatistiksel anlamlı ve orta düzeyli korelasyon bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, HBS ile birliktelik gösterdiği bilinen hastalıkların çoğunda enflamatuvar ve/veya immünolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Weinstock ve ark., 2012). Şikayetleri aralıklı olarak ateşin yüksek olduğu enfeksiyöz dönemlerde olan HBS hastaları tariflenmiştir (Winkelmann ve ark., 2008). HIV, HCV, streptokok, mikoplazma, borrelia, sitomegalovirüs, enfeksiyonlarından sonra gelişen enfeksiyöz HBS olguları literatürde mevcuttur (Weinstock ve ark., 2012). Kan-beyin bariyerini aşan dopamin antagonisti olan metoklorpramid ile HBS şikayetleri artarken, tam aksine bariyeri aşamayan dopamin antagonistleri ile şikayetlerde artma görülmemektedir. Bundan ötürü HBS santral sinir sistemi hastalığı olarak kabul edilmektedir (Bayram ve Egemen, 2007). Bir çalışmada enflamasyonda regülatör görevi olan HIF-1a düzeyleri HBS hastalarında substantia nigra hücrelerinde yüksek bulunmuş ve enflamasyonun hücresele düzeyde olduğu gösterilmiştir (Patton ve ark., 2011). Beyindeki demir eksikliği ve santral sinir sisteminde dopamin regülasyonundaki hatalar HBS oluşumunda en önemli etkenlerdir (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Vücutta ki ferritin seviyesindeki azalmanın HBS şiddeti ile korele olduğu ve ferritin seviyesinin 50-75 µg/L'nin altına düştüğünde tedavi edilmesinin HBS şikayetlerinde rahatlama sağladığı gösterilmiştir (American Academy of Sleep Medicine, 2014). HBS tanılı hastalarda yapılan bir çok araştırmada ferritin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Varım ve ark., 2016; Tak ve Şengül, 2018; Olgun Yazar ve ark., 2019).

Yapılan bazı çalışmalarda ise HBS tanılı hastalarda ferritin düzeyleri NLO ve PLO düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon

gösterdiği bulunmuştur (Tak ve Şengül, 2018). Demir, dopamin üretiminde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörü olduğu gösterilmiştir (Bayram ve Egemen, 2007; Filiz ve Çakır, 2015). Serumdaki demirin gece konsantrasyonu, gündüz olan düzeyine göre %50-60 daha düşüktür. Geceleri BOS taki ferritin seviyelerinin de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bunlara korele olarak dopaminerjik aktivite gündüz erken saatlerde artarken, gece erken saatlerde azalan bir eğilim gösterir ve HBS hastalarında görülen sirkadiyen ritmi açıklayabilir (Bayram ve Egemen, 2007; Patrick, 2007; Filiz ve Çakır, 2015). Hepsidin demir miktarını düzenleyen en önemli hormondur. Enflamasyonun hepsidin düzeyini etkileyerek beyin demir eksikliği yapabileceği öne sürülmüştür. Enflamasyon durumlarında hepsidin seviyesi artar. Hepsidin seviyesindeki bu yükselme, serum demir düzeyinde düşüşe yol açar (Weinstock ve ark., 2012).

5. Sonuç

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları az merkezli, retrospektif çalışma olması ve hasta sayısının görece az olmasıydı. HBS'de enflamasyonun rolü henüz çok az sayıda çalışmada gösterilmiştir ve bu konuda yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	H.D.	G.D.	İ.A.
K	80	10	10
T	100		
Y	90	10	
VTI	30	20	50
VAY	50	30	20
KT	70	20	10
YZ	60	20	20
KI	60	20	20
GR	60	20	20
PY	60	20	20
FA	60	20	20

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Yerel etik kurul (GOAEK-12068 sayı ve 2022/03-11 tarih) onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Kaynaklar

- Acet H, Ertaş F, Akıl MA, Özyurtlu F, Yıldız A, Polat N, Bilik MZ, Aydın M, Oylumlu M, Kaya H, Yüksel M, Akyüz A, Ayçiçek H, Alan S, Toprak N. 2015. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myocardial infarction: platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Anatol J Cardiol*, 15: 648-656.
- American Academy of Sleep Medicine. 2014. International classification of sleep disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, US, pp: 377.
- Bayram SN, Egemen A. 2007. Restless legs syndrome. *Türkiye Klin J Pediatr*, 16: 245-254.
- Danese E, Montagnana M, Lippi G. 2014. Platelets and migraine. *Thromb Res*, 134: 17-22.
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. 2010. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*, 14: R192. DOI: 10.1186/cc9309.
- Ekbom KA. 1945. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand*, 158: 1-123.
- Filiz MB, Çakır T. 2015. Restless legs syndrome with current diagnostic criteria. *Turk J Osteoporos*, 21: 87-95.
- Higuchi T, Abe M, Mizuno M, Yamazaki T, Suzuki H, Moriuchi M, Oikawa O, Okawa E, Ando H, Okada K. 2015. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Med*, 16: 941-948.
- Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. 2019. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal*, 33: e23000. DOI: 10.1002/jcla.23000.
- Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. 2009. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*, 133: 628-632.
- Olgun Yazar H, Yazar T, Özdemir S, Kasko Arici Y. 2019. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome. *Sleep Med*, 58: 61-65.
- Patrick LR. 2007. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev*, 12: 101-112.
- Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. 2011. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol*, 18: 1329-1335.
- Sonkaya AR, Ceylan M. 2019. Investigation of inflammation with neutrophil/lymphocyte ratio in restless legs syndrome. *J Surg Med*, 3: 288-291.
- Tak AZA, Şengül Y. 2018. Evaluation of inflammation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in restless legs syndrome. *Turk J Neurol*, 24: 259-263.
- Varım C, Acar BA, Uyanık MS, Acar T, Alagoz N, Nalbant A, Kaya T, Ergenc H. 2016. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. *Singapore Med J*, 57: 514-516.
- Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. 2012. Restless legs syndrome - theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev*, 16: 341-354.
- Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Illig T, Wichmann HE, Pfister H, Golic J, Bettecken T, Pütz B, Holsboer F, Meitinger T, Müller-Myhsok B. 2008. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord*, 23: 350-358.
- Yılmaz M, Kayançiçek H. 2018. A new inflammatory marker: elevated monocyte to hdl cholesterol ratio associated with smoking. *J Clin Med*, 7: 76.
- Zahorec R. 2001. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*, 102: 5-14.
- Zhai R, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, Wang Z, Convery MP, Thompson BT, Christiani DC. 2009. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax*, 64: 784-790.